

I. García Cabeza  
A. Zabala  
M. L. Soto-Montenegro  
C. Arango

# MDMA y serotonina: a propósito de dos casos

Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Servicio de Psiquiatría I  
Madrid

La 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) o «éxtasis» produce lesiones en neuronas serotoninérgicas en todas las especies animales y cada vez existen más evidencias de que estos hallazgos pueden ser extrapolados a humanos.

Este hecho, junto con su uso cada vez más extendido en la población joven, tiene importantes repercusiones en la aparición de determinados trastornos psicopatológicos y alteraciones cognitivas asociados a su consumo.

Los autores presentan dos casos donde se detectan síntomas psicóticos y neurocognitivos en consumidores de MDMA que apoyan esta hipótesis y discuten las dificultades diagnósticas relacionadas con los trastornos psiquiátricos asociados al consumo de drogas, así como sus implicaciones clínicas y terapéuticas.

Palabras clave:  
MDMA. Serotonina. Psicopatología. Alteración cognitiva.

*Actas Esp Psiquiatr* 2005;33(5):339-342

## MDMA and serotonin: based on two cases

3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) or «ecstasy» damages serotonin neurons in all animal species and there is growing evidence that this finding also applies to humans.

This fact, together with the increasing extended use in the young population, has important repercussions in the appearance of specific psychopathologic and cognitive disturbances associated to its use.

The authors present two clinical cases, in which psychopathological and cognitive symptoms are detected in MDMA users that support this hypothesis. Problems in the diagnosis of psychiatric disorders associated to MDMA and its clinical and therapeutic implications are discussed.

Key words:  
MDMA. Serotonin. Psychopathology. Cognitive disorder.

Correspondencia:  
Ignacio García Cabeza  
Servicio de Psiquiatría I  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Ibiza, 43  
28009 Madrid  
Correo electrónico: igcabeza@ya.com

## INTRODUCCIÓN

La 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) o «éxtasis» es un análogo sintético de la feniletanfetamina que fue patentado en 1914 por Merck y actúa principalmente favoreciendo la liberación de serotonina e inhibiendo su recaptación y, en menor medida y de forma más desconocida, liberando dopamina.

Shulgin y Nichols (1978) describieron por primera vez el perfil psicoactivo del MDMA y propusieron su uso como coadyuvante en psicoterapia gracias a sus propiedades entactógenas<sup>1</sup>. A principios de la década de 1980 su uso se extendió rápidamente como droga recreativa y de abuso. En España su utilización se prohibió en 1985. A lo largo de la década de 1990 su consumo se popularizó asociándose a determinados tipos de música y fiestas multitudinarias (*raves*). Desde entonces ha tenido lugar un aumento exponencial de la incautación policial de pastillas de MDMA<sup>2</sup>.

Los diferentes estudios realizados sobre patrones de consumo concluyen que el uso de MDMA es preferentemente recreacional; lo utilizan sobre todo jóvenes no marginales, siendo la edad de inicio en el consumo en torno a los 18 años. Es utilizado especialmente por varones de áreas urbanas, con una forma de consumo autolimitada y asociado a otras sustancias (por este orden: alcohol, cannabis, amfetamina y cocaína)<sup>3</sup>.

Aunque la prevalencia de su uso es difícil de estimar con exactitud, la memoria de 2000 del Plan Nacional sobre Drogas, en encuesta a población general de 15-65 años, se recoge que el 2,4% ha probado éxtasis, el 0,8% en el último año y el 0,2% en el último mes. De 25 a 29 años, la prevalencia es del 4,7%; el 1,9% en el último año y el 0,6% el último mes. El uso se ha estabilizado entre los años 1997 y 1999 tras un incremento previo<sup>4</sup>. En la encuesta sobre consumo de drogas en población escolar del año 2002 (estudiantes 14-18 años) en los últimos 12 meses la prevalencia es del 4,1% y lo han consumido en alguna ocasión el 6,1%. La edad media para el inicio del consumo fue de 15,4 años. El rango de edad con mayor consumo disminuyó en esta última encuesta entre los 16 y 18 años. Se ha reducido el consumo continuado de éxtasis después del primer uso<sup>4</sup>. Sin

embargo, también en nuestro medio, pero entre la población que realizó el servicio militar entre los años 1995 y 1999, la prevalencia de uso durante la vida, año previo y mes previo fue de 10,9, 7,8 y 4,5 %, respectivamente<sup>5</sup>. En este estudio el consumo de MDMA se relacionó con mayores niveles de búsqueda de sensaciones y neuroticismo y psicoticismo medidos con el cuestionario de personalidad para adultos (EPQ-A).

Los efectos de su uso a largo plazo están siendo investigados en la actualidad. La MDMA produce lesiones en neuronas serotoninérgicas en todas las especies animales<sup>6,7</sup> y en dosis muy elevadas también alteraciones dopaminérgicas<sup>8</sup>. La extensión de estos hallazgos a humanos es controvertida y plantea un importante debate, aunque diversos estudios con neuroimagen funcional sugieren esta misma posibilidad<sup>9-16</sup>. Su clarificación resulta de evidente importancia dada la implicación de estos neurotransmisores en el funcionamiento cognitivo y emocional de los seres humanos.

Hoy día contamos con datos suficientes para poder afirmar que el daño causado en el sistema serotoninérgico se traduce en alteraciones del rendimiento cognitivo de los usuarios de MDMA<sup>17-19</sup>. Las evidencias clínicas sugieren que dichas anomalías se mantienen en periodos de no consumo<sup>20-24</sup> y son más acusadas en consumidores habituales que en los esporádicos<sup>25,26</sup>.

En este sentido, las alteraciones que se han documentado de forma más consistente son las relacionadas con la memoria y el aprendizaje verbal<sup>20,27,28</sup>. Se ha observado que los consumidores de MDMA obtienen un rendimiento significativamente inferior al de los controles en estas pruebas, muy sensibles al daño o alteración del funcionamiento de la región temporal.

En consumidores habituales también se ha señalado el aumento de tiempos de reacción en la ejecución de tareas ante estímulos tanto visuales como auditivos, dificultades en la focalización de la atención junto con un patrón de alteraciones cognitivas propio de una disfunción frontal<sup>28,29</sup>; dificultades atencionales como una mayor distraibilidad, alteraciones en la memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo y muy relacionadas con este último proceso, alteraciones de la memoria prospectiva (entendida como la capacidad orientada hacia el futuro de acordarse de lo que uno debe hacer en un momento preciso).

Presentamos dos casos clínicos que apoyan los resultados de los estudios revisados.

## CASO CLÍNICO 1

Se trata de un varón de 18 años que inicia tratamiento psiquiátrico 4 meses antes de acudir a nuestra consulta, cuando todavía era menor de edad, por un cuadro caracterizado por intensos sentimientos de despersonalización (no se reconoce en el espejo, se ve fuera de sí y nota cómo sus miembros se separan de su cuerpo, etc.), así como trastornos sensorceptivos en forma de la visión de la estela de los

movimientos. Todo ello se acompaña de intensa angustia y otros fenómenos psicopatológicos: trastorno en la vivencia del tiempo, dismegalopsias, alucinaciones auditivas dialogadas e imperativas, vivencias de control, delirios de autorreferencia y rumiaciones obsesivas de canciones o palabras.

No presenta antecedentes somáticos de interés; su padre está diagnosticado de esquizofrenia. Consumidor habitual de cannabis en el último año, de forma consecutiva durante los 3-4 últimos fines de semana, previos al inicio de la sintomatología motivo de consulta consume 1 pastilla y media de éxtasis por fin de semana. Desde entonces y hasta el momento que acude por primera vez a consulta ha presentado fenómenos de *flash-back* muy esporádicos y breves.

La exploraciones complementarias dieron los siguientes resultados: hemograma, bioquímica, sistemático de orina, resonancia magnética (RMN) y electroencefalograma (EEG), así como la exploración neurológica dentro de la normalidad. Se realizó tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT) tras una dosis de ECD <sup>99m</sup>Tc (recibía en aquel momento exclusivamente tratamiento con lorazepam a dosis de 2,5 mg/8 h): hipoperfusión frontal superior mesial bilateral, con signos de adelgazamiento cortical, que se extiende a regiones parietales, sobre todo en hemisferio derecho, así como afectación del lóbulo temporal bilateral y más significativo izquierdo.

Durante más de 1 año de seguimiento no se ha producido modificación de la sintomatología, que se mantiene de forma crónica: fenómenos psicodélicos, despersonalización-desrealización, alucinaciones, delirio referencial y sintomatología obsesiva. Es más, el paciente se muestra cada vez más desesperanzado por la falta de respuesta al tratamiento recibido y con intensa sensación de minusvalía producto de estos síntomas. Progresivamente deja de salir y abandona cualquier actividad hasta que se produzca la recuperación.

Además ha presentado gran sensibilidad a efectos extrapiramidales, con aparición de distonías de torsión con haloperidol y pimozida.

Los tratamientos recibidos se resumen con dos alternativas: el uso de antipsicóticos (haloperidol, risperidona, pimozida, olanzapina y decanoato de flufenazina a dosis y tiempo terapéuticos) con pobres resultados e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (sertralina y fluoxetina) que produjeron una exacerbación de los síntomas de desrealización. Durante todo el tiempo ha recibido benzodiazepinas, existiendo además periodos en los que sólo ha tomado estos fármacos sin lograr ninguna mejoría.

## CASO CLÍNICO 2

Varón de 29 años, en tratamiento desde los 17 con diversos terapeutas y abordajes. Consumidor de 1-2 pastillas de éxtasis y cannabis desde los 16 años durante todos los fines de semana; a los 17 consulta por primera vez por un cuadro

de despersonalización-desrealización. Desde entonces ha presentado estos síntomas en algunos momentos en forma de *flash-back* y desde que tiene 22 años, de forma crónica. En algún momento ha presentado una dependencia de benzodiazepinas y un posible delirium por privación. Desde los 19 años añade consumo de cocaína durante los fines de semana. Desde hace 2 años está abstinente de todas las drogas de abuso. Nunca ha consumido opiáceos ni lisdemina (LSD).

Además de los fenómenos de despersonalización-desrealización existen quejas de intensa angustia, empeoramiento de funciones cognitivas y abulia. Habitualmente pasa las horas en casa metido en cama o dando vueltas sin ninguna actividad concreta y con fracaso a los pocos días en todos los intentos de trabajo que ha realizado y que él atribuye a encontrarse siempre «ido y desorientado». Refiere continuas quejas en torno a su estado y a sí mismo, quejas físicas y alexitimia. También describe «despistes» en forma de fallos de memoria, dificultades para conducir y desorientación temporal.

No presenta antecedentes somáticos ni familiares de interés.

Las exploraciones complementarias realizadas (hemograma, bioquímica, EEG, tomografía computarizada, RM) son normales. Los estudios de personalidad ponen de manifiesto una personalidad impulsiva e inmadura, no detectándose afectación grave, salvo en trastornos de la atención en los tests neuropsicológicos.

Durante estos años ha acudido a diversos terapeutas; ha acudido al menos durante 1 año a un centro de ayuda a drogodependientes (CAD), donde fue dado de alta por su patrón de consumo durante fines de semana y la presencia de patología psiquiátrica. Ha recibido innumerables tratamientos con diversos ISRS, antidepresivos tricíclicos, carbamazepina y antipsicóticos clásicos y de nueva generación, con nulos resultados. El enfermo dice encontrarse mejor sólo bajo efectos de psicoestimulantes.

## DISCUSIÓN

La atribución de cuadros psiquiátricos al consumo de drogas es siempre sugerente, aunque debemos considerar una serie de aspectos. Por un lado es difícil determinar, especialmente en evoluciones crónicas, si la droga es la causa última o simplemente actúa como catalizador de proceso en una persona vulnerable de la que, además, desconocemos su funcionamiento previo. Por otro, no existe ninguna garantía sobre la composición de la droga consumida, y en la mayoría de los casos los pacientes hacen un policonsumo, con lo que la atribución a una u otra se acaba convirtiendo en un proceso bastante especulativo.

Sin embargo, también es conocida la neurotoxicidad del éxtasis en animales, al menos a nivel de neuronas serotoninérgicas y a dosis equivalentes a las usadas en humanos de forma recreativa<sup>7</sup>. De igual modo conocemos la implicación de fallos en el funcionamiento del sistema serotoninérgico

en distintos trastornos mentales<sup>30</sup>, y existen en la literatura descripciones de trastornos psiquiátricos y cognitivos asociados al consumo de MDMA<sup>31-33</sup>.

En el primer caso nos encontramos con un paciente joven con un trastorno psicótico crónico y con un padre diagnosticado de esquizofrenia. Aunque pudiéramos pensar en ésta como el diagnóstico de elección, varios factores nos hacen pensar en el origen tóxico del cuadro. En primer lugar, su inicio tras un consumo repetido de éxtasis; en segundo lugar, un predominio de la clínica «psicodélica» y la ansiedad por encima de cualquier otra sintomatología, junto con la importante afectación cerebral en el estudio funcional, y por último, su pobre respuesta al tratamiento antipsicótico, la conciencia de enfermedad y vivencia egodistónica de los síntomas. Son numerosos los casos comunicados de psicosis tras consumo de MDMA<sup>34-37</sup>, algunos de ellos con una evolución crónica<sup>38,39</sup>.

Más dificultades diagnósticas plantea aún el segundo de los casos, donde encontramos a un paciente con años de tratamiento y policonsumo de drogas. Aunque no dudamos de la posible existencia de un doble diagnóstico, junto con un trastorno de personalidad, es probable que las dificultades cognitivas del paciente, su grado de ansiedad y síntomas de despersonalización-desrealización pudieran explicarse por lesiones asociadas al consumo de éxtasis. Las alteraciones en el rendimiento cognitivo se han observado hasta en un 52 % de los consumidores<sup>40</sup>. Este segundo caso evidencia las dificultades que se le plantean al consumidor afectado en su funcionamiento cotidiano como posible consecuencia de dichos déficit, aún presentes tras 2 años de la retirada del consumo. Este hecho viene a corroborar que las alteraciones cognitivas no revierten aun en periodos de abstinencia prolongada, lo que sugiere la presencia de una lesión neurotóxica<sup>41</sup>.

Cada día sabemos más del funcionamiento cerebral y sobre la toxicidad de determinadas sustancias; éstas, además, nos pueden ayudar al conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades mentales, pero también nos deben hacer reflexionar sobre nuestra práctica diaria y ser capaces de incorporar nuevas patologías para las que soluciones convencionales tiene una pobre respuesta. Así, la planificación de programas de prevención primaria, secundaria y terciaria de lo que se está convirtiendo en el día a día de nuestra asistencia, como son los diagnósticos múltiples, empieza a ser una exigencia.

## AGRADECIMIENTO

Este trabajo está subvencionado por la beca concedida por el Ministerio del Interior (Orden Int/2012/2002), cuyo título correspondiente al proyecto es: «Efectos cerebrales del MDMA: estudio experimental del momento de aparición y su reversibilidad con el tiempo».

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shulgin AT, Nichols DE. Characterization of three new psychotomimetics. In: Stillman R, Willette R, editores. The psycho-

- pharmacology of hallucinogens. New York: Pergamon Press, 1978; p. 74-83.
2. Memoria Plan Nacional sobre Drogas 2002. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional de Drogas. Ministerio del Interior.
  3. Recio AI, Rubio G. Epidemiología del consumo de éxtasis y patrones de uso. En: Rubio G, Álamo C, editores. Éxtasis: una droga para la controversia. Valencia: Promolibro, 1988; p. 1-23.
  4. Memoria Plan Nacional sobre Drogas 2000. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional de Drogas. Ministerio del Interior.
  5. Delgado JM. Consumo de drogas y perfil de personalidad en jóvenes de Asturias. Doctoral tesis. Universidad de Oviedo, 2002.
  6. McCann UD, Lowe KA, Ricaurte GA. Long-lasting effects of recreational drugs of abuse on the central nervous system. *The Neuroscientist* 1997;3:399-411.
  7. Ricaurte GA, McCann AD. Estudios experimentales sobre la 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA o «éxtasis») y su capacidad para lesionar las neuronas serotoninérgicas cerebrales. In: Palomo T, Beninger RJ, Jiménez-Arriero MA, Archer T, editors. Trastornos adictivos. En: Madrid: Fundación Cerebro y Mente, 1999; p. 237-58.
  8. Commins DL, Vosmer G, Virus RM, Woolverton WL, Schuster CR, Seiden LS. Biochemical and histological evidence that methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is toxic to neurons in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;241:338-45.
  9. McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA («ecstasy») on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 1998;352:1433-7.
  10. Obrocki J, Buchert R, Väterlein O, Thomasius R, Beyer W, Schiemann T. Ecstasy-long-term effects on the human central nervous system revealed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1999;175:186-8.
  11. Gamma A, Buck A, Berthold T, Vollenweider FX. No difference in brain activation during cognitive performance between ecstasy (3,4-methylene-dioxymethamphetamine) users and control subjects: a (H2150)-Positron Emission Tomography Study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:66-71.
  12. Semple DM, Ebmeier KP, Glabus MF, O'Carroll RE, Johnstone EC. Reduced *in vivo* binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA («ecstasy») users. *Br J Psychiatry* 1999; 175:63-9.
  13. Chang L, Grob CS, Ernst T, Itti L, Mishkin FS, Jose-Melchor R, et al. Effect of ecstasy (3,4-methylene-dioxymethamphetamine) on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. *Psychiatry Res* 2000;98:15-28.
  14. Buchert R, Obrocki J, Thomasius R, Väterlein O, Petersen K, Jenicke, et al. Long-terms effects of «ecstasy» abuse on the human brain study FDG PET. *Nucl Med Comm* 2001;22:889-97.
  15. Reneman L, Lavaye J, Schamand B, de Wolf FA, van den Brink W, den Heeten GJ, et al. Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using «ecstasy». *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:901-6.
  16. Reneman L, Booij J, de Bruin K, Reitsma JB, de Wolf FA, Gunning WB. Effects of dose, sex, and long-term abstinence from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. *Lancet* 2001;358:1864-9.
  17. Fox HC, Parrott AC, Turner JJ. Ecstasy use: cognitive deficits related to dosage rather than self-reported problematic use of the drug. *J Psychopharmacol* 2001;15(4):273-81.
  18. Krystal JH. Chronic 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) use: effects on mood and neuropsychological function? *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992;18(3):331-41.
  19. Parrott AC, Lasky J. Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;139(3):261-8.
  20. Bolla KI, McCann UD, Ricaurte GA. Memory impairment in abstinent MDMA («ecstasy») users. *Neurology* 1998;51(6):1532-7.
  21. Morgan MJ. Memory deficits associated with recreational use of «ecstasy» (MDMA). *Psychopharmacology (Berl)* 1999;141(1):30-6.
  22. Gouzoulis-Mayfrank E. Impaired cognitive performance in drug free users of recreational ecstasy (MDMA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(6):719-25.
  23. Rodgers J. Cognitive performance amongst recreational users of «ecstasy». *Psychopharmacology (Berl)* 2000;151(1):19-24.
  24. Verkes RJ. Cognitive performance and serotonergic function in users of ecstasy. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;153(2):196-202.
  25. Wareing M, Fisk JE, Murphy PN. Working memory deficits in current and previous users of MDMA («ecstasy»). *Br J Psychol* 2000; 91 ( Pt 2):181-8.
  26. Morgan MJ. Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;152(3): 230-48.
  27. Fox HC. Neuropsychological evidence of a relatively selective profile of temporal dysfunction in drug-free MDMA («ecstasy») poly-drug users. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;162(2):203-14.
  28. McCardle K. Chronic MDMA (ecstasy) use, cognition and mood. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;173(3-4):434-9.
  29. Heffernan TM. Prospective memory, everyday cognitive failure and central executive function in recreational users of Ecstasy. *Hum Psychopharmacol* 2001;16(8):607-12.
  30. Arranz B, Rosel P, Ramírez N, San L. Disfunción genética del receptor de serotonina 5-HT2A en los trastornos psiquiátricos. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29:131-8.
  31. Bango J, Fadón P, Mata F, Rubio G, Santo-Domingo J. Trastornos psiquiátricos y consumo de MDMA (éxtasis): revisión y casos. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1998;26:260-3.
  32. Bailly. Neuropsychiatric disorders induced by MDMA. *Encephale* 1999;25:595-602.
  33. McGuire P. Long term psychiatric and cognitive effects of MDMA use. *Toxicology Letters* 2000;112-3:153-6.
  34. Creighton FJ, Black DL, Hyde CE. «Ecstasy» psychosis and flashbacks. *Br J Psychiatry* 1991;159:713-5.
  35. McGuire PK, Fahy T. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA («ecstasy»). *Br Med J* 1992;302:697.
  36. Schifano F. Chronic atypical psychosis associated with MDMA («ecstasy») abuse. *Lancet* 1991;338:1335.
  37. Wodarz N, Boning J. «Ecstasy»-induced psychotic depersonalization syndrome. *Nervenarzt* 1993;64:478-80.
  38. Winstock AR. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA. *BMJ* 1991;11:1150-1.
  39. Boné Pina I, Ramos Gorostiza P, Villalba Yllán P, Valle Fernández J. Trastorno psicótico persistente inducido por consumo de éxtasis (MDMA). *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28:61-5.
  40. Schifano F, di Furia L, Forza G. Characteristics and psychopathological consequences of MDMA («ecstasy»). *Bologne International Ecstasy Conference*, 1996.
  41. Morgan MJ. Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology (Berl)* 2002;159(3):294-303.